Biochemische Zeitschrift.

Beiträge
zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Würzburg, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **F. Hofmeister**-Straßburg i. Els., **C. von Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Salkowski**-Berlin, **F. Tangl**-Budapest, **A. von Wassermann**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, **L. Asher**-Bern, **J. Bang**-Lund, **G. Bertrand**-Paris, **A. Bickel**-Berlin, **F. Blumenthal**-Berlin, **A. Bonanni**-Rom, **F. Bottazzi**-Neapel, **G. Bredig**-Karlsruhe i. B., **A. Durig**-Wien, **F. Ehrlich**-Breslau, **H. v. Euler**-Stockholm, **S. Flexner**-NewYork, **J. Forssman**-Lund, **S. Fränkel**-Wien, **E. Freund**-Wien, **E. Friedmann**-Berlin, **O. v. Fürth**-Wien, **G. Galeotti**-Neapel, **F. Haber**-Berlin-Dahlem, **H. J. Hamburger**-Groningen, **A. Heffter**-Berlin, **V. Henri**-Paris, **W. Heubner**-Göttingen, **R. Höber**-Kiel, **M. Jacoby**-Berlin, **R. Kobert**-Rostock, **M. Kumagawa**-Tokio, **F. Landolf**-Buenos Aires, **L. Langstein**-Berlin, **P. A. Levene**-NewYork, **L. v. Liebermann**-Budapest, **J. Loeb**-New York, **W. Loeb**-Berlin, **A. Loewy**-Berlin, **A. Magnus-Levy**-Berlin, **J. A. Mandel**-New York, **L. Marchlewski**-Krakau, **P. Mayer**-Karlsbad, **J. Meisenheimer**-Berlin, **L. Michaelis**-Berlin, **J. Morgenroth**-Berlin, **W. Nernst**-Berlin, **W. Ostwald**-Leipzig, **W. Palladin**-St. Petersburg, **W. Pauli**-Wien, **R. Pfeiffer**-Breslau, **E. P. Pick**-Wien, **J. Pohl**-Breslau, **Ch. Porcher**-Lyon, **F. Rochmann**-Breslau, **P. Rona**-Berlin, **S. Salaskin**-St. Petersburg, **N. Sieber**-St. Petersburg, **M. Siegfried**-Leipzig, **S. P. L. Sörensen**-Kopenhagen, **K. Spiro**-Straßburg, **E. H. Starling**-London, **J. Stoklasa**-Prag, **W. Straub**-Freiburg i. B., **A. Stutzer**-Königsberg i. Pr., **H. v. Tappeiner**-München, **H. Thoms**-Berlin, **A. J. J. Vandevelde**-Gent, **W. Wiechowski**-Prag, **A. Wohl**-Danzig, **J. Wohlgemuth**-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Sonderabdruck aus 63. Band, 4., 5. und 6. Heft.

Giacomo Pighini:

Chemische und biochemische Untersuchungen über das Nervensystem unter normalen und pathologischen Bedingungen. VI.

Berlin.

Verlag von Julius Springer.

1914.

Die

Biochemische Zeitschrift

erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen und in Bänden von ca. 32 Bogen vereinigt werden sollen. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 14,—.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Mitteilungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens 2 Druckseiten einnehmen.

Manuskriptsendungen sind an einen der Herausgeber in Berlin,

Herrn Prof. Dr. E. Salkowski, NW. 6, Charité, Schumannstr. 20
oder Herrn Prof. Dr. N. Zuntz, NW. 23, Lessingstr. 50
oder an den Redakteur,

Herrn Prof. Dr. C. Neuberg, Berlin-Charlottenburg 2, Grolmanstr. 12, zu richten.

Die Verfasser erhalten 60 Sonderabdrücke ihrer Abhandlungen kostenfrei, weitere gegen Berechnung. Für den 16seitigen Druckbogen wird ein Honorar von M. 40,— gezahlt.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer
Berlin W. 9, Linkstraße 23/24.

63. Band. Inhaltsverzeichnis. 4., 5. u. 6. Heft.

Seite

Schmidt, Rudolf. Weitere Untersuchungen über Fermente im Darminhalt (Meconium) und Mageninhalt menschlicher Foeten und Neugeborener 287

Pighini, Giacomo. Chemische und biochemische Untersuchungen über das Nervensystem unter normalen und pathologischen Bedingungen. VI. 304

Pighini, Giacomo. Chemische und biochemische Untersuchungen über das Nervensystem unter normalen und pathologischen Bedingungen. VII. 336

Hebting, Josef. Abbau der Chondroitinschwefelsäure über krystallinische Produkte. I. 353

Iwanoff, Nicolaus. Über synthetische Prozesse der Hefeautolyse . . 359

Battelli, F. und **L. Stern.** Die Abhängigkeit der Oxydone von den Proteinkörpern 369

Ehrlich, Felix. Über asymmetrische und symmetrische Einwirkung von Hefe auf Racemverbindungen natürlich vorkommender Aminosäuren 379

Vandevelde, A. J. J. Kritische Auflösungstemperaturen und hämolytische Eigenschaften 402

Voigt, J. Über die Verteilung und das Schicksal des kolloidalen Silbers im Säugetierkörper. II. Was erfahren wir aus quantitativen Analysen über die Verteilung? 409

Lawrow, D. M. Zur Frage nach der Beeinflussung der Wirkung von Medikamenten durch Lecithine. IV. 425

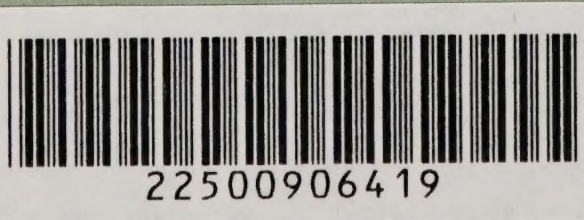
Gratz, O. und **St. Szanyi.** Beteiligen sich bei den Hartkäsen die Enzyme der Rindenflora an der Käsestoff- und Fettspaltung des Käseinnern? 436

Kochmann, M. Über eine Vereinfachung des Mikro-Kjeldahls nach I. Bang und den N-Gehalt des Kammerwassers des Kaninchen- und Hundeauges 479

Thar, Helmuth und **Nina Kotschneff.** Beiträge zur Kenntnis der Abderhaldenschen Reaktion 483

Voigt, J. Berichtigung zu: Untersuchungen über die Verteilung und das Schicksal des kolloiden Silbers im Säugetierkörper. I. Zur Kenntnis des kolloiden Silbers (Bd. 62, S. 280—294) . . . 497

Autorenverzeichnis 498


22500906419

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. pam
No. WL 300
1914
P63c

Chemische und biochemische Untersuchungen über das Nervensystem unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Von

Giacomo Pighini.

VI. Mitteilung.

Beitrag zur chemischen Zusammensetzung des Gehirns bei der progressiven Paralyse. II.

Von

Giacomo Pighini.

(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium des Psychiatrischen Instituts in Reggio-Emilia.)

(Eingegangen am 21. April 1914.)

Bei den von mir und Carboni begonnenen Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Gehirns bei progressiver Paralyse waren fünf Paralytikergehirne der fraktionierten Extraktion nach dem Fränkelschen Verfahren unterzogen worden; in der darüber veröffentlichten Mitteilung[1]) wurden die Resultate der beiden ersten mit Aceton und Petroläther vorgenommenen Extraktionen dargelegt.

Nachdem ich die Untersuchungen in sieben neuen Fällen von progressiver Paralyse fortgesetzt und in diesen Fällen durch alle Extraktionen, die Fränkel vorschlägt, um sämtliche Lipoide von dem Eiweißmaterial zu trennen, vervollständigt habe, bin ich nun imstande, die Resultate der an 12 Gehirnen von an fortschreitender Paralyse leidenden Individuen ausgeführten chemischen Analysen zusammenzufassen und daraus einige Schlußfolgerungen herzuleiten, die für die Pathologie der Krankheit nicht unwichtig sind.

---

[1]) Diese Zeitschr. **46**, 45, 1912.

Seit den beiden ersten Extraktionen habe ich die in der ersten veröffentlichten Mitteilung angegebene Technik beibehalten: Zerreibung der Hirnmasse, Entwässerung und Extraktion in kaltem Aceton, hierauf in Soxhlet; Trennung des Cholesterins aus dem gesamten Acetonextrakt von den zurückbleibenden Lipoiden (Leukopoliin usw.); allmähliche Extraktion der Masse in Petroläther (nicht kochendem, über 55°). Durch diese beiden Extraktionen wird die Hirnmasse von ihrem Gehalt an Wasser, Cholesterin und den nicht gesättigten Phosphatiden befreit, die in dem Acetonextrakt durch das (von H. Elias gut studierte) Leukopoliin und im Petrolätherextrakt durch das Kephalin repräsentiert werden.

Indem ich die chemische Untersuchung des Gehirns nach der von Fränkel gegebenen Vorschrift fortsetzte, unterzog ich die durch den Petroläther ausgezogene Masse weiteren Extraktionen mit Benzol, absolutem Alkohol und Äther, wobei ich stets einen Soxhletapparat aus Glas verwendete, der imstande war, ungefähr 200 g Substanz zu extrahieren.

Nach jeder Extraktion wurde die Masse im Brutofen bei 50° und im Exsiccator bis zu konstantem Gewicht getrocknet: der Gewichtsunterschied repräsentiert also die von den einzelnen Lösungsmitteln extrahierte Substanzmenge. Durch die zwei ersten Extraktionen mit Aceton und Petroläther war die Hirnmasse von allem Cholesterin befreit worden und von den nicht gesättigten Phosphatiden, deren Hauptvertreter das Kephalin ist.

Durch diese zwei Lösungsmittel waren ca. $^7/_{10}$ der Gesamtlipoide des Gehirns extrahiert worden; es blieb noch eine wichtige Gruppe von gesättigten und mittels anderer Lösungsmittel extrahierbarer Stoffe übrig, die durch ihre Leichtigkeit, aus ihren Lösungen zu krystallisieren, charakterisiert sind: es sind Stoffe, die schon lange in der Gehirnchemie bekannt und in denen inbegriffen sind, die gegen Ende des vorigen Jahrhunderts Couërbe aus seinen alkoholischen Extrakten isolierte und mit dem allgemeinen Namen „matière blanche“ bezeichnete, und die Liebreich später besser unterschied, indem er dem neuen Produkt den Namen Protagon gab. Eine charakteristische Eigenschaft dieser Stoffe ist die, daß sie in kochendem Alkohol — sowohl absolutem als bei 85° — extrahierbar und in Äther und Petroläther unlöslich sind.

Konzentriert man ein direktes alkoholisches Extrakt des Gehirns, das eventuell vorher getrocknet wurde, so präcipitiert dieser weiße Stoff oder dieses Protagon in Krystallform und kann allmählich gereinigt werden, indem man ihn mit Äther behandelt, der die mit ihm vermischten Lecithinstoffe extrahiert, und durch allmähliche Krystallisation seiner alkoholischen Lösung. Bekannt ist, daß Thudichum in dieser krystallisierten Masse eher ein Gemisch von Stoffen, als eine wahre chemische Verbindung erkannte, und verschiedene Gruppen von Phosphorkörpern und Nicht-Phosphorkörpern darin unterschied; unter den ersteren, die außer dem Phosphor Schwefel enthielten, beschrieb er das Sphingomyelin; unter den letzteren, die von anderen Autoren Cerebroside, von Fränkel Sphingogalaktoside genannt wurden, isolierte und beschrieb er das Phrenosin und das Kerasin.

Es ist hier nicht der Ort, alle Produkte, welche die verschiedenen Vertreter der Gehirnchemie beschrieben haben und aus den Fraktionen des Protagons zu isolieren glaubten, anzuführen; eine große Unsicherheit herrscht noch auf diesem Gebiete und die chemische Analyse muß noch zu vielen Untersuchungen dienen, ehe zuverlässige Daten vorliegen, die für die Physiologie und Pathologie des Gehirns verwendet werden können.

Indem ich also die chemische Untersuchung der Paralytikergehirne fortsetzte, hielt ich es für angezeigt, einen Vergleich mit normalen Mengen von aus den einzelnen Fraktionen extrahierbaren Lipoiden zu machen, ohne einstweilen weiter zu untersuchen, ob die extrahierten Produkte denen des gesunden Gehirns mehr oder weniger entsprechen.

Um dies in entsprechender Weise zu tun, müßten diese Produkte jetzt wenigstens ebenso genau bekannt sein, wie das Cholesterin und das Kephalin es sind, und davon sind wir noch weit entfernt! Dagegen konnten sich interessante Resultate ergeben, wenn untersucht wurde, ob etwaige Unterschiede in den Prozentsätzen der verschiedenen Gruppen von Phosphatiden und in dem Verhältnis, in dem sie zur rückständigen Eiweißmasse stehen, vorhanden sind, und diese Untersuchung hat, wie wir sehen werden, wirklich einige lehrreiche Resultate ergeben.

Wenn wir uns nur an das halten, was, wie es scheint, heutzutage am besten erwiesen ist, müssen wir uns daran erinnern, daß infolge der beiden ersten Zerlegungen des Aceton- und des Petrolätherextraktes die Hirnmasse von ihrem ganzen Cholesterin, Wasser und den nicht gesättigten Phosphatiden befreit wird, während die drei weiteren, von Fränkel vorgeschlagenen, aufeinander folgenden Extraktionen, die wir genau ausgeführt haben, vorwiegend die gesättigten Phosphatide, d. h. die Körper, die zum großen Teile die obenerwähnte „matière blanche“ oder das „Protagon“ zusammensetzen, entfernen.

Das Benzol — das eine Gruppe von in Alkohol nicht löslichen, Phosphor und Schwefel enthaltenden Stoffen extrahiert — und der Alkohol extrahieren allmählich den größten Teil der gesättigten Phosphorsulfatide, Phosphor- und Schwefelgalaktoside und Sphingogalaktoside (Cerebroside) der zurückbleibenden Lipoidfraktion. Die letzte Extraktion mit Äther erschöpft schießlich den minimalen Lipoidrückstand; was von der extrahierten Masse übrig bleibt, besteht aus den Eiweißstoffen des Gehirns und aus den mit den Lipoidfraktionen nicht verbundenen Mineralstoffen.

Jede Extraktion: in Benzol (rein von Thiophen), in absolutem Alkohol, in Äther, wurde auf dem elektrischen Destillierofen drei Tage lang durchgeführt. Die einzelnen Extrakte wurden für allenfallsige weitere Untersuchungen alle aufbewahrt.

Die fraktionierte Extraktion der Hirnlipoide ergibt, nach dem technischen Verfahren von Fränkel durchgeführt — das wir ganz genau befolgt haben — im normalen Gehirn Resultate, die hinsichtlich der Prozentsätze des Wassers und der einzelnen Bruchstücke der Trockensubstanz ziemlich übereinstimmen. Es scheint wirklich erwiesen zu sein, daß die chemische Zusammensetzung des Gehirns, was seine Lipoidbestandteile, seine Masse von Eiweißsubstanz und seinen Wassergehalt betrifft, sich bei den verschiedenen Individuen derselben Gattung verhältnismäßig konstant erhält und während des Alters begrenzten Schwankungen unterworfen ist.

Aus den vergleichenden Untersuchungen Linnerts[1]) würde sich ergeben, daß mit zunehmendem Alter das menschliche Gehirn die prozentuale Menge seines Acetonextraktes fast unverändert beibehält; während die nicht gesättigten Phosphatide (des Petrolätherextraktes) etwas zunehmen, nehmen die gesättigten Phosphatide (einfaches, alkoholisches Ätherextrakt) etwas ab. Dies bemerkt man, wenn man das Gehirn des Kindes mit dem des Erwachsenen vergleicht; dagegen erhält sich das Gehirn des zur Reife gelangten Menschen in konstanter chemischer Zusammensetzung, die, innerhalb beschränkter Grenzen, unter den verschiedenen Individuen gleich ist — immer hinsichtlich der beschriebenen Extraktionsmethode. Diese Methode eignet sich also hinlänglich zur Vergleichung des normalen Gehirns mit dem durch irgendwelche organischen Erkrankungen geschädigten Gehirn im Hinblick auf den Prozentgehalt seines Wassers, seiner verschiedenen Fraktionen von Lipoidstoffen und seines Eiweißgehaltes.

Aus den wiederholten Untersuchungen der Fränkelschen Schule ergeben sich beim normalen Menschen die Daten, die ich in den zwei ersten Reihen der beiden folgenden Tafeln zusammengestellt habe; in der ersten Reihe sind die Prozentsätze des Wassers und der Trockensubstanz in der gesamten Hirnmasse angeführt, in der zweiten die Prozentsätze der verschiedenen Lipoidfraktionen untereinander. Die in der ersten Reihe angeführten Daten repräsentieren die Durchschnittszahlen, die Fränkel bei seinen Untersuchungen an erheblichen Massen miteinander vermischter menschlicher Gehirne gefunden hat; die Daten der zweiten Reihe wurden in Fränkels Laboratorium von Linnert gefunden, als er jedesmal ein Gehirn untersuchte. Diese Daten stimmen nicht vollständig miteinander überein, was beweist, daß die chemische Zusammensetzung des normalen Gehirns innerhalb gewisser Grenzen variieren kann — was übrigens auch bei den anderen Organen zu konstatieren ist.

Deshalb ist es logisch, anzunehmen, daß jenseits gewisser als normal betrachteter Grenzen die Schwankungen in den einzelnen Prozentsätzen, die hier in Betracht gezogen sind, als pathologisch betrachtet werden müssen. Eine pathologische

[1]) Kurt Linnert, Vergleichend-chemische Hirnuntersuchungen. Diese Zeitschr. **16**, 44, 1910; Wiener klin. Wochenschr. **1910**, Nr. 21.

Chemie des Gehirns, die auf dem Vergleiche der Prozentsätze der verschiedenen Fraktionen von Stoffen beruht, in die dieses Organ eingeteilt werden kann, indem man das analytische Verfahren Fränkels befolgt, ist beim Menschen noch nicht angewandt worden. Unser erster Versuch gestattet, wie wir sehen werden, diesen neuen Weg der Untersuchung als sehr ergiebig für die Pathologie der Nerven- und Geisteskrankheiten zu betrachten.

Gehen wir nun ohne weitere Vorbemerkungen zur Untersuchung unserer Fälle über.

Von den fünf Fällen von progressiver Paralyse, die der Gegenstand der ersten Untersuchung und das Thema der von mir und Carbone veröffentlichten Mitteilung waren, wurde nur einer, der des Luigi Cioni, in der Folge von mir vollständig bearbeitet; die vier anderen wurden aufgegeben, weil sie infolge verschiedener Verhältnisse im Laboratorium seinerzeit nicht weiter untersucht worden waren und der Zweifel bestand, daß die schon in Petroläther extrahierte Substanz spontan autolytischen Prozessen ausgesetzt gewesen sei. Ferner wurde der Kontrollfall des an Carcinom leidenden Geminiano Luppi, der, abgesehen von einem leichten Grad präseniler Rückbildung, keine Geisteskrankheit darbot, fortgeführt und vollständig beendet; ich führe ihn in der 3. Kolumne der Tabellen an.

Die sieben neuen Gehirne von an progressiver Paralyse Leidenden, die ich vollständig studiert habe, beziehen sich auf die folgenden Fälle:

VI. (Nummer in der Reihenfolge der Tabelle I) Geminiano Sacchetti, 53 Jahre alt, aus S. Caterina (Modena), Schuhmacher. Wie es scheint, hat er vor Jahren an Syphilis gelitten; sehr spärliche anamnestische Daten. Die vorliegende Geisteskrankheit begann vor ungefähr 4 Jahren; sie war von Schlaflosigkeit und Neurasthenie begleitet. Bald erschienen Anzeichen von Geistesstörung; er glaubte ein hervorragender Sänger zu sein, machte großartige Pläne für die Zukunft und verschwendete das wenige Geld, das er besaß. Er wurde am 30. XI. 1910 ins Irrenhaus gebracht. Bei der Untersuchung fanden sich: Ungleichheit der Pupillen, Abweichen der Zunge nach links, erschwertes Reden, übermäßiger Kniereflex, Größen-

wahn, Ideenflucht. Nach einem Jahre wurde er, da die beschriebenen Symptome sich verschlimmerten, verwirrt, gewalttätig und immer rasender. Wassermann-Reaktion im Serum (Januar 1911) stark positiv.

Er starb an Paralytikermarasmus am 16. VII. 1912.

VII. Artemisia Ferrari, 40 Jahre alt, aus S. Martino in Rio, verheiratet, Haushälterin. Es waren keine anamnestischen Daten zu erhalten. Wurde am 31. I. 1907 ins Irrenhaus eingeliefert mit folgenden Symptomen: Verwirrtheit infolge Dementia und mitunter Delirien. Desorientierung, motorische Erregung, Impulsivität, erschwertes Reden, Asymmetrie der Pupillen, Starrheit der Pupillen, namentlich rechts, gesteigerte Kniereflexe. Wassermannsche Reaktion im Serum positiv.

Die Kranke starb an Lungenentzündung am 31. I. 1913. Gehirngewicht: 890 g.

VIII. Luigi Martelli, 42 Jahre alt, aus Modena, Buchhalter und Handlungskommis. In den letzten Jahren Exzesse in baccho et venere. Die ersten Anzeichen der jetzigen Krankheit zeigten sich vor 4 Jahren, als er zu glauben begann, seine Frau sei sehr reich und besitze Millionen. Da er immer närrischer und verwirrter geworden war, mußte er ins Irrenhaus gebracht werden und wurde am 6. XII. 1911 eingeliefert. Bei der hier angestellten Untersuchung ergab sich: tiefgehende Unterernährung, erschwertes Reden, Geschwätzigkeit, Wahnideen, Größenwahn, Abweichung der Zunge nach rechts; erweiterte Pupillen, die nicht auf das Licht reagierten. Wassermannsche Reaktion im Serum positiv.

Patient starb an Marasmus am 22. II. 1913. Gehirngewicht: 1127 g.

IX. Leonardo Barbieri, 44 Jahre alt, aus Cortile di Carpi, Bauer. Heredität negativ. Hat an Blennorrhagie und Ulcus durum gelitten. Übermäßiger Weintrinker, litt während der letzten Jahre an hartnäckigen Kopfschmerzen. Er wurde am 18. III. 1912 ins Irrenhaus eingeliefert, weil er Wahnideen und desorientiertes Verhalten zeigte. Er bot die folgenden Symptome dar: Physische Bedingungen gut, übertriebene Euphorie, sagt, er fühle sich sehr kräftig und sei imstande es mit vielen aufzunehmen, er habe sich herbegeben, um einen als Soldat in Lybien gefallenen Sohn zu rächen und habe schon

eine Menge Araber getötet. Er habe eine Masse Geld (mehrere hundert Millionen Lire) und eine herrliche Villa. Erschwertes Sprechen, erweiterte Pupillen (namentlich die linke). Wassermann positiv im Serum und im Liquor cerebrospinalis.

Er starb an Marasmus am 17. II. 1913. Gehirngewicht: 1352 g.

X. Menotti Tovagliari, 40 Jahre alt, aus Guastalla. Entwicklung sehr gehemmt durch Krankheiten des Nervensystems. Zuerst war er Maurer, dann Bäcker, dann, bis vor kurzer Zeit, Packträger. Während seines Militärdienstes zog er sich Syphilis zu. Exzesse in venere, übermäßiger Genuß von Wein und Spirituosen. Die Geisteskrankheit begann 1 Jahr vor seiner Einlieferung in unsere Anstalt (20. VI. 1912) mit Anzeichen von Neurasthenie: leichte Erschöpfung bei der Arbeit, Unrast, Schlaflosigkeit. Er erschien betäubt, gedächtnisschwach, im höchsten Grade verwirrt. Bei seiner Einlieferung in die Anstalt zeigte er körperliches Siechtum und allgemeine Asthenie, Zittern der Gesichtsmuskeln und der Zunge, ungleiche, gegen Licht wenig reagierende Pupillen, Dysarthrie und Dysgraphie; in geistiger Hinsicht Anzeichen von Demenz, Amnesie, veränderliche Gemütsstimmung.

Wassermannsche Reaktion im Serum und in der Cerebrospinalflüssigkeit positiv.

Er starb an Marasmus am 12. III. 1913. Gehirngewicht: 950 g.

XI. Cesare Quorti, 35 Jahre alt, aus Reggio Emilia, Buchhalter, in die Anstalt eingeliefert am 20. XII. 1907 aus dem Spital, in dem er sich wegen Verfolgungswahn befunden hatte. Vor 15 Jahren hatte er ein Ulcus durum am Praeputium, worauf offenbare syphilitische Erscheinungen auftraten. Er zeigte nun: allgemeine Unterernährung, Starrheit der Pupillen, Schwierigkeiten beim Sprechen, Parese der Gesichtsmuskeln, Euphorie. Er fühlt sich sehr kräftig und stark, reich, Millionär.

Wassermannsche Reaktion im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit positiv.

Der Kranke starb an Marasmus am 13. IX. 1912. Gehirngewicht: 1210 g.

XII. Torquato Terzi, 31 Jahre alt, aus Gattatico, Mechaniker. Vor ca. 10 Jahren war eine syphilitische Infektion

konstatiert worden. Exzesse in baccho et venere. Die Geisteskrankheit gab sich kund durch Wahnideen, Schwierigkeiten beim Sprechen, Unsicherheit beim Gehen. Er wurde am 21. V. 1911 in die Anstalt eingeliefert. Allgemeinbefinden gut. Pupillen starr. Geistesverwirrung, Desorientierung, übertriebene Euphorie, Größenwahn, schwülstige, kindische Ideen.

Wassermann im Serum positiv.

Patient starb an Lungenentzündung (und Marasmus) am 6. VII. 1913. Gehirngewicht: 1196 g.

Besprechen wir nun die in der Tabelle I angegebenen analytischen Daten.

Auf dieser Tabelle sind außer den absoluten Gewichten der verarbeiteten ursprünglichen Masse und den Gewichten der einzelnen Fragmente der letzteren die Prozentsätze angeführt, die diese Fragmente mit der bearbeiteten Masse (Wasser und Trockensubstanz) haben und die Prozentsätze der Lipoidfraktionen und der des Eiweißrückstandes mit der gesamten Trockenmasse.

Wenn wir uns immer auf den Vergleich mit den von normalen Hirnen dargebotenen Daten beziehen, finden wir, daß auch der Fall des Geminiano Luppi — eines Carcinomatösen, an Marasmus leidenden, präsenilen Individuums — sich davon durch einen größeren Prozentsatz an Wasser und also einen geringeren von Trockensubstanz (22,447), durch eine leichte Zunahme an Cholesterinextrakt und eine leichte Abnahme des Petrolätherextrakts, durch einen Überschuß an alkoholischem Extrakt gegenüber dem Benzolextrakt, durch einen leichten Überschuß an Eiweißrückstand (41 % der gesamten Trockensubstanz) unterscheidet. Diese Daten sagen uns, daß dieses Gehirn während der langen Zeit der Krankheit des Individuums und bei dem langwierigen organischen Prozeß bemerkenswerten Veränderungen ausgesetzt gewesen ist, obwohl er keine ganz bestimmte Geisteskrankheit durchgemacht hat.

Die Änderungen des mittleren normalen Typus, die wir bei den nun folgenden Paralytikern finden, sind dagegen viel schärfer ausgeprägt. Besonders wird in allen den 7 neuen Fällen der Überschuß an Wasser der festen Masse gegenüber bestätigt, den wir schon bei den früher beschriebenen anderen Fällen angetroffen haben: während der feste Rückstand beim

Tabelle I.

Fälle	Gewicht der bereiteten Gehirnmasse	Wasser		Gesamt-Trockensubstanz		Gesamt-Acetonextrakt						Petroläther-extrakt		Benzolextrakt		Alkoholextrakt		Ätherextrakt		Proteider Rückstand	
						Rohcholesterin		and. Stoffe (Leukopoliin)		Gesamtextrakt											
		absol. Gewicht	bearb. Masse	absol. Gewicht	bearb. Masse	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz	bearb. Masse	Trockensubstanz
	g	g	%	g	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1. Normaler Mensch (Fränkel)	—	—	77,00	—	23,00	2,52	10,96	2,21	9,64	4,74	20,60	6,40	27,836	3,11	13,53	1,44	6,256	0,21	0,92	7,28	31,678
2. Normaler Mensch (Linnert)	—	—	76,10	—	23,90	—	—	—	—	3,50	14,64	6,89	28,85	2,93	12,27	1,07	4,46	0,26	1,11 (Alkoh. diluit)	9,24	38,67
Progressive Paralyse:																					
I. Soliani, Napoleone, 52 Jahre alt	850	705,6	83,00	144,40	17,00	—	24,2	—	4,5	—	28,70	—	14,28	—	—	—	—	—	—	—	—
II. Cioni, Luigi, 43 Jahre alt	814	635,5	77,81	180,47	22,19	—	—	—	—	6,77	30,48	2,74	12,33	1,38	6,20	1,94	8,75	0,06	0,30	9,28	41,84
III. Cavazzoni, Maria, 49 Jahre alt	870	735,8	84,58	132,22	15,42	2,14	13,90	1,38	8,97	3,52	22,87	3,57	23,14	—	—	—	—	—	—	—	—
IV. Bacigalupo, Edoard., 42 Jahre alt	1110	876,6	78,97	233,42	21,03	3,74	18,60	1,21	6,00	4,95	24,60	2,80	13,93	—	—	—	—	—	—	—	—
V. Barrero, Michele, 47 Jahre alt	—	—	—	235,62	—	—	19,48	—	11,84	—	31,32	—	11,23	—	—	—	—	—	—	—	—
VI. Sacchetti, Geminiano, 53 Jahre alt	913	738,0	80,83	175,06	19,17	3,30	17,25	0,94	4,90	4,24	22,15	3,40	17,76	1,73	9,03	0,70	3,68	0,03	0,23	8,92	46,52
VII. Ferrari, Artemisia, 41 Jahre alt	568	448,0	78,88	119,98	21,12	3,10	14,70	0,90	4,30	4,01	19,00	5,38	25,50	1,17	5,55	0,52	2,46	0,10	0,50	9,76	46,21
VIII. Martelli, Luigi, 42 Jahre alt	680	529,0	77,91	150,25	22,09	3,45	15,65	1,34	6,05	4,79	21,70	5,83	26,40	0,62	2,09	1,50	6,80	0,02	0,11	9,45	42,80
IX. Barbieri, Leonardo, 45 Jahre alt	847	701,0	82,77	146,01	17,23	2,19	12,68	0,57	3,32	2,76	16,00	3,45	20,03	1,04	6,00	0,74	4,35	—	—	9,27	53,80
X. Tovagliari, Menotti, 40 Jahre alt	680	524,7	77,20	155,28	22,80	2,83	12,41	2,04	8,99	4,87	21,40	4,13	18,16	2,62	11,49	0,85	3,73	—	—	10,30	45,10
XI. Quorti, Cesare, 39 Jahre alt	730	586,1	82,29	143,94	19,71	2,49	12,65	0,92	4,67	3,41	17,32	2,65	13,45	2,87	14,58	0,69	3,50	—	—	10,07	51,07
XII. Terzi, Torquato, 31 Jahre alt	807	643,8	79,80	163,06	20,20	2,51	15,64	1,30	6,46	3,81	22,10	3,11	15,39	1,89	9,37	0,63	3,13	0,08	0,37	10,10	50,00

Normalen zwischen 23 und 24% variiert, finden wir hier Werte, die zwischen einem Minimum von 17,23 (Fall IX) und einem Maximum von 22,80 (Fall X) variieren.

Im Gesamtacetonextrakt finden wir voneinander sehr verschiedene Werte und nicht immer die Zunahme im Vergleich mit den normalen Daten, die wir in den vorhergehenden Fällen wahrgenommen hatten — wenn auch die Zahlen immer noch höher als der uns von Linnert angegebene normale Wert (20) sind.

Größere Übereinstimmung zeigen dagegen die Prozentsätze der Cholesterinmengen; sie sind, wie in den oben beschriebenen Fällen, immer hoch, oft sehr hoch, wie in Fall VI (17,25%), stets höher als Fränkels Mittelwerte (10,96%).

Aus der Gesamtheit der bei allen 12 untersuchten Paralytikern gesammelten Daten würde sich also ergeben, daß in der Acetonfraktion das Cholesterin sich stets in erheblichen Mengen vorfindet, die höher sind als die normalen Mittel, während sich auch konstant (mit Ausnahme des einzigen Falles V) eine beträchtliche Abnahme der zweiten Acetonfraktion zeigt, die vorzugsweise das Leukopoliin enthält; dieses, das normaliter ungefähr die Hälfte des gesamten Acetonextraktes repräsentiert, ist bei unseren Paralytikern meist auf $^1/_5$ des Extraktes selbst reduziert.

Der Petrolätherextrakt, der die nichtgesättigten Phosphatide enthält, deren Hauptrepräsentant das Kephalin ist, zeigt sich auch in den 7 neuen Fällen dem Normalen gegenüber (ca. 28%) beträchtlich vermindert. Wir finden nämlich Werte von 13, 15, 17, 18, 20, 25, 26%. Wir können also aus der Gesamtheit aller untersuchten 12 Fälle von progressiver Paralyse die Schlußfolgerung ziehen, daß die aus dem Petroläther extrahierte Lipoidfraktion sich dem Normalen gegenüber, und zwar häufig bedeutend, vermindert zeigt.

Der Benzolextrakt ergibt uns Werte, die sich voneinander sehr unterscheiden, wenn sie auch in der Mehrzahl — abgesehen von Fall XI (14,58%) — sich unterhalb der Norm (ca. 13%) erhalten. Der niedrigste Wert von 2,09% wird von Fall VIII gezeigt, der umgekehrt bei der folgenden Alkoholextrahierung den höchsten Wert (6,90) aufweist. Da jener Minimalwert nicht ungenügender Benzolextraktion zugeschrieben werden konnte, weil letztere — wie bei allen anderen Fällen —

3 Tage nacheinander fortgesetzt wurde, muß man annehmen, daß der größere Teil der gesättigten Phosphatide und der Cerebroside dieses Gehirns in die Alkoholfraktion übergegangen ist, während die in Benzol löslichen darin beträchtlich fehlten.

Einen ähnlichen Befund, aber von geringerem Mißverhältnis, finden wir in Fall II, in dem der Alkoholextrakt den Maximalwert bei unseren Untersuchungen erreicht.

Der Alkoholextrakt ist in allen anderen Fällen von progressiver Paralyse niedriger als die Norm (um 5 bis 6%) und hält sich auch niedriger als der Benzolextrakt.

Der Ätherextrakt ergab sich stets entweder als gleich Null, oder er war unbedeutend.

Was von der vollständig extrahierten Masse von ihrem Lipoidgehalt übrig bleibt — d. h. die Eiweißstoffe und in minimaler Menge andere organische und anorganische Stoffe, die in den Lösungsmitteln der Lipoide und im Wasser unlöslich sind — ergab sich bei allen unseren Paralytikern als bedeutend höher an prozentualem Gewicht als der auf 31 bis 38% der gesamten trockenen Masse abgesehätzte analoge Rückstand der normalen Gehirne. In meinen 8 Fällen fand ich Werte, die von einem Minimum von 41,34% (Fall II) bis zu einem Maximum von 53,80% (Fall IX) gehen, was uns beweist, daß der gesamte Lipoidgehalt unserer Gehirne einen beträchtlichen Mangel gegenüber dem Lipoidgehalt des normalen Gehirns aufweist; während er im letzteren ungefähr $^2/_3$ der Trockensubstanz repräsentiert, stellt er in unseren Paralytikergehirnen fast die Hälfte dar.

Diese Konstatierung hat mich notwendigerweise überraschen müssen, weil sich aus neueren Untersuchungen, die auch in meinem Laboratorium bestätigt und weiter ausgeführt wurden — ich werde demnächst in einer eigenen Publikation darüber berichten —, ergeben würde, daß das Paralytikergehirn bei der histologischen Untersuchung reich an disintegrativen Produkten von vorwiegend lipoidartiger Beschaffenheit ist, die sowohl in den Nervenelementen als um die Gefäße herum angehäuft sind. Auf den anscheinenden Widerspruch zwischen dem Befund der chemischen Analyse und dem der histologischen Analyse werden wir später noch zurückkommen.

Gehen wir nun dazu über, zu betrachten, in welcher Beziehung die mit den verwendeten spezifischen Lösungsmitteln extrahierten verschiedenen Lipoidfraktionen zueinander stehen.

Meine Befunde, die mit den dem Normalen entnommenen von Fränkel und Linnert verglichen sind, sind in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Fälle	Prozente der Gesamtlipoide								Gesamtlipoide d. Trockensubstanz %
	Acetonextrakt			Petroläther-extrakt	Gesättigte Phosphatide und Cerebroside				
	Roh-cholesterin	Andere Stoffe (Leukopolin)	Gesamt-Acetonextrakt		Benzolextrakt	Alkohol-extrakt	Ätherextrakt	Gesättigte Gesamt-Phosphatide	
Normaler Mensch . . . . (Fränkel)	16,00	14,00	30,00	40,72	19,57	9,05	1,33	31,00	69,00
Normaler Mensch . . . . (Linnert)	—	—	23,87	47,04	20,00	7,27	1,81 (verd. Alkohol-extrakt)	30,00	61,33
Progressive Paralyse.									
II. Cioni, Luigi	—	—	52,41	21,20	10,66	15,04	0,52	26,22	59,87
VI. Sacchetti, Geminiano	32,24	9,16	41,50	33,20	17,00	7,00	0,43	24,30	53,50
VII. Ferrari, Artemisia .	27,22	8,00	35,20	46,46	10,31	4,56	0,92	24,80	53,80
VIII. Martelli, Luigi . .	27,36	10,57	37,90	46,15	3,47	12,07	—	15,50	57,20
IX. Barbieri, Leonardo .	27,45	7,20	39,60	43,35	13,00	9,41	—	22,50	46,20
X. Tovagliari, Menotti .	22,57	16,34	39,00	33,00	20,90	6,78	—	28,40	55,00
XI. Quorti, Cesare . .	27,90	9,54	37,50	27,50	30,00	7,15	0,20	37,50	49,00
XII. Terzi, Torquato . .	31,28	12,92	44,20	30,40	18,74	6,26	0,74	25,70	50,00

Nach der Fränkelschen Schule soll im normalen Gehirn die Lipoidmasse zu 16% aus Cholesterin und zu 14% aus mittels Aceton extrahierbaren Phosphatiden bestehen; einen höheren Prozentsatz sollen die ungesättigten Phosphatide darstellen, deren von dem Petroläther extrahierter größerer Teil durch 40,72% dargestellt würde. Die gesättigten Verbindungen sollen 31% betragen, deren größerer Teil, 19,57%, durch das Benzol extrahiert werden soll, ca. $^1/_4$ durch den Alkohol, ein minimaler Bruchteil, 1 bis 2%, durch den Äther.

Diese Werte finden sich bei unseren Paralytikern sehr verändert. Wenn wir sie in ihrer Gesamtheit betrachten, finden wir, daß die ergiebigste Fraktion hier nicht die des Petroläthers, sondern die des Acetons ist: in der Mehrzahl unserer Fälle — mit Ausnahme von VII, VIII und IX — finden wir,

daß der Prozentsatz des Acetonextraktes höher als der des Petrolätherextraktes ist, während die die gesättigten Verbindungen einschließenden drei letzten Fraktionen in ihrer Summe den beiden ersten gegenüber ein beträchtliches Minus zeigen.

Bei der Acetonfraktion endlich ist als konstanter Befund das große Überwiegen der Unterfraktion des Cholesterins hervorzuheben, die hier sogar das Doppelte (VI und VII) der normalen Menge erreicht, während der Rest, der vorwiegend aus einem nichtgesättigten Phosphatid, dem Leukopoliin, besteht, eine kleine Menge ausmacht.

Der Gesamtbefund sagt uns also, daß in Paralytikergehirnen bei der nach dem Fränkelschen Verfahren der fraktionierten Extraktion vorgenommenen chemischen Untersuchung angetroffen werden:

in der frischen Substanz eine Zunahme der Wassermenge;

in der Trockensubstauz eine Zunahme der Eiweißmasse, die ungefähr den Wert der Lipoidmasse erreicht;

in der Lipoidmasse ein gesteigerter Prozentsatz an Cholesterin, eine beträchtliche Abnahme der ungesättigten Phosphatide (Fraktionen des Leukopoliins und des Kephalins), eine Abnahme der gesättigten Phosphatide und der Cerebroside.

Analysieren wir die einzelnen Befunde, so finden wir viele andere Abweichungen vom normalen Typus, die für jeden Fall charakteristisch sind, namentlich in den Beziehungen zwischen den verschiedenen Fraktionen der gesättigten Phosphatide und der Cerebroside, wobei der alkoholische Extrakt — der beim Normalen weniger als die Hälfte des Benzolextraktes beträgt — bei unseren Paralytikern mitunter (Fälle II und VIII) in größerem Prozentsatze als das letztere angetroffen wird. Dies könnte uns veranlassen — einstweilen in sensu lato — anzunehmen, daß einige der Lipoidkomplexe des Gehirns bei diesen Kranken regressive Prozesse durchgemacht haben, infolge deren ihre Molekel eine verschiedene Struktur und auch eine den verschiedenen Lösungsmitteln gegenüber modifizierte Affinität angenommen hat. Wenn derartige Vorgänge in den zentralen Lipoiden eingetreten sind, würden die in vielen unserer Fälle angetroffenen paradoxen Prozentsätze ihre Erklärung finden.

Um die für die Trockensubstanz berechneten Befunde passend abzuschätzen, müssen wir sie mit den für die Gesamtmasse des Gehirns, die der Untersuchung unterzogen wurde, berechneten Befunden vergleichen. Wir bemerkten schon, daß konstant ein größerer Prozentsatz von Wasser gefunden wird; die anderen Beziehungen der verschiedenen Fraktionen und Unterfraktionen von Lipoidstoffen und rückständiger Eiweißmasse zu der gesamten frischen Masse des Gehirns wiederholen uns in den allgemeinen Linien den Befund der Prozentsätze der Trockensubstanz, modifizieren und erläutern jedoch seine Gesamtbedeutung. Was wir sofort bei diesen neuen Beziehungen konstatieren, ist ein erheblich geringerer Unterschied vom Normalen als bei den vorhergehenden. Der Prozentsatz an Cholesterin, der, wie wir sahen, so hoch und übermäßig im Vergleich zum Normalen in der gesamten Trockensubstanz war, die nach der frischen Masse des bearbeiteten Gehirns berechnet worden war, zeigt stets hohe Werte, die aber das Normale wenig übersteigen und bei einigen damit übereinstimmen. Auch hier zeigen sich hingegen alle anderen Fraktionen und insbesondere die des Leukopoliins und der drei letzten Fraktionen niedriger als das Normale. Dagegen zeigt die Fraktion des Kephalins variable Werte, die aber stets niedrig sind, und in einigen Fällen ist es bis auf 2,80, 2,74, 2,65 $^0/_0$ gegenüber 6 bis 7 $^0/_0$ des Normalen reduziert.

Die rückständige Eiweißmasse zeigt sich auch in dieser Beziehung vermehrt, aber in minimalem Verhältnis, da sie in 5 Fällen mit dem von Linnert beim Normalen gefundenen Werte (9,24 $^0/_0$) übereinstimmt, in 3 anderen (X, XI und XII) sich als wenig höher (10,7 bis 10,30 $^0/_0$) ergibt.

Diese letzten Daten sind für uns interessant, weil sie, mit den ersten verglichen, uns sagen, daß in dem von progressiver Paralyse befallenen Gehirn ein Typus von Veränderung in der chemischen Zusammensetzung angetroffen wird, der sich mehr oder minder akzentuiert in allen untersuchten Fällen wiederholt: d. h. es würde sich ergeben, daß diese Gehirne reicher an Wasser, Cholesterin und Eiweißsubstanz, dagegen ärmer an den anderen Lipoidfraktionen sind. Wenn wir diese tatsächliche Konstatierung in ihrer richtigen Bedeutung würdigen, müssen wir einen Umstand bedenken: daß die Paralytikergehirne, wie

bekannt ist, atrophischen Vorgängen anheimfallen, die mit der längeren Dauer der Krankheit sich immer schärfer akzentuieren, und daß der am meisten betroffene Teil dieser Gehirne die Rinde — namentlich die Stirnrinde — ist, worin man u. a. eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen und der tangentiellen Fasern antrifft, die bis zu ihrem Verschwinden führen kann (Nißl, Tuczek).

Tatsächlich sehen wir, wenn wir die Gewichte der Gehirne in unseren Fällen betrachten, daß sie alle niedrig, einige sogar sehr niedrig sind, und an und für sich schon den atrophischen Prozeß, der das Organ betroffen hat, zum Ausdruck bringen. Nun könnten wir annehmen, daß die Verminderung des Gewebes, die zur Atrophie geführt hat, nicht gleichmäßig alle verschiedenen Stoffe, die das Gewebe selbst bilden, betrifft, sondern daß einige in höherem, andere in geringerem Grade abnehmen. Und alsdann könnten wir das von uns Gefundene folgendermaßen erklären: Die Eiweißmasse ist im großen ganzen so geblieben, wie sie ursprünglich war, da ihr Prozentsatz im erkrankten Gehirn stets hoch ist und dazu noch höher als normaliter: dieser Überschuß würde sich also durch die Verminderung des Gesamtgewichtes erklären, die durch den Verlust der Lipoidstoffe, der durch die Zunahme des Wassers schlecht kompensiert wird, bedingt ist. Bei diesem Gewicht hätten alle verschiedenen Fraktionen einen Verlust erlitten, mit Ausnahme derjenigen des Cholesterins, dessen Prozentsatz wir stets sehr hoch finden. Bei den 9 Fällen, bei denen er in fünf (Fälle III, IX, X, XI, XII) berechnet werden konnte, ergab er sich als ungefähr gleich dem von Fränkel im gesunden Hirn gefundenen Prozentsatz; in den vier anderen ist er um $^1/_2$ bis 1 g-$^0/_0$ höher. Dieses Resultat kann auf zwei Weisen erklärt werden: entweder hat sich die ursprüngliche Cholesterinmenge, die im Gehirn vorhanden war, als es gesund war, unverändert im Gewebe während des pathologischen Prozesses erhalten, während die anderen Lipoidstoffe darin allmählich abnahmen — und dadurch würde nun ihr sehr hoher Prozentsatz im Vergleich mit der gefundenen gesamten Lipoidmasse erklärt werden — oder der Cholesterinaustausch ist in diesem Gehirn sehr aktiv vor sich gegangen, und bei dem Austausch zwischen Gewebe und Kreislauf hat ersteres sich fortwährend reich an

diesem Stoff erhalten. Es ist schwer zu sagen, welche von diesen beiden Hypothesen den beobachteten Tatsachen besser entspricht, um so mehr weil die beiden Erscheinungen auch gleichzeitig hätten vorhanden sein können: der sehr beschränkte Cholesterinverlust einerseits und der aktive Cholesterinaustausch andererseits. Ich glaube jedoch, daß es nicht nötig ist, eine Cholesterinübertragung von außen her anzunehmen, um die hohen Prozentsätze, die wir finden, zu erklären. Wir müssen uns vor Augen halten, daß im Paralytikerhirn stets die Rinde am meisten vom degenerativen und atrophierenden Vorgang betroffen ist; gleichzeitig müssen wir uns daran erinnern, daß die graue Substanz stets viel ärmer an Cholesterin angetroffen wurde als die weiße Substanz, wie sich aus den folgenden Prozentsätzen (der frischen Hirnsubstanz) ergibt, die Thudichum, Kirschbaum und Linnert[1]) gefunden haben:

Thudichum:

Cholesterin in der grauen Subst. g 1,95%;
„ „ „ weißen „ „ 3,26%.

Kirschbaum und Linnert:

Cholesterin in der grauen Subst. g 1,15%;
„ „ „ weißen „ „ 2,47%.

Man bemerke, daß es sich bei den Analysen der angeführten Autoren um reines Cholesterin handelt, während es sich bei den unseren um das Rohcholesterin handelt, das wir erhielten, indem wir einfach die Fränkelsche Methode befolgten. Der hohe Wert an Cholesterin unserer Gehirne läßt sich also durch die Tatsache der ausgeprägten Atrophie der an Cholesterin armen grauen Substanz und der überwiegenden Menge der an jenem lipoidreichen weißen Substanz erklären.

Die weiße Substanz hat wahrscheinlich ihre ganze ursprüngliche Cholesterinmenge beibehalten, und die graue, die vorzugsweise dem pathologischen Prozeß ausgesetzt war, ist tiefgehenden Veränderungen ihrer Lipoidzusammensetzung anheimgefallen, ohne aber gleichzeitig die Cholesterinmenge, die sie ursprünglich enthielt, bedeutend zu ändern. Diese letzte Hypothese findet ihre Stütze in dem Umstand, daß, wie wir später noch

[1]) P. Kirschbaum und H. Linnert, Über den Cholesteringehalt der einzelnen Gehirnabschnitte. Diese Zeitschr. III, 46, 253, 1912.

besser einsehen werden, die graue Substanz unserer Paralytiker sich bei der histologischen Untersuchung als sehr reich an doppeltbrechendem Stoff erweist, der als Cholesterin identifiziert werden konnte (s. später).

Durch diese Interpretation des von uns Gefundenen erklärt sich die Verschiedenheit der Beziehungen zwischen Cholesterin und gesamter Trockensubstanz, Cholesterin und Gesamtlipoiden, Cholesterin und frischer Hirnsubstanz: der Wert ist hoch im ersten Fall, sehr hoch im zweiten, fast normal im dritten Fall. Was den zweiten Ausdruck des Verhältnisses in diesem letzten Falle steigert und sein Gewicht erhöht, indem es das letztere dem normalen nähert, ist das Wasser, das wir in allen unseren Gehirnen vermehrt gefunden haben. Wir können also sagen, daß bis zu einem gewissen Grade im Hirn der Paralytiker das Wasser die Stelle der Lipoidfraktionen eingenommen hat, die darin während des pathologischen Prozesses allmählich abgenommen haben, d. h. die die gesättigten Phosphatide, die ungesättigten Phosphatide (Leukopoliin und Kephalin), die Cerebroside, die Phosphor- und Sphingogalaktoside enthaltenden Fraktionen.

Die aufgestellte Hypothese, daß die Hirnsubstanz der Paralytiker während des Krankheitszustandes lipolytischen Prozessen anheimfällt, findet ihre Stütze in der Konstatierung der ausgedehnten Lipoiddegeneration, die bei der histologischen Untersuchung in den Gehirnen selbst angetroffen wird, und sie dient dazu, den anscheinend widersprechenden Befund des durch die histologische Untersuchung konstatierten Lipoidreichtums und der sich aus der chemischen Untersuchung ergebenden Lipoidarmut zu erklären.

Um diese interessante Frage der Bildung von Produkten von Lipoidzersetzung in dem von degenerativen Krankheiten betroffenen Gehirn aufzuklären, habe ich mit Dr. Barbieri vergleichende Untersuchungen in Fällen von progressiver Paralyse unternommen, die wir vom doppelten Gesichtspunkt der vollständigen chemischen Analyse und der histologischen Analyse (Histochemie) ihrer besonderen Abschnitte studierten, und eine erste Reihe dieser Untersuchungen wurde

vor kurzem von uns in der Zeitschrift Alzheimer's[1]) veröffentlicht.

Zwei der oben besprochenen Fälle, und zwar der VIII. (Luigi Martelli) und der X. (Menotti Tovagliari) wurden zu diesem Zwecke verwendet: dem Hirn wurden Teile der Stirnrinde, Zona rolandica und des parieto-occipitalen Teiles, sowie des Ammonshorns entnommen, um sie der histologischen Untersuchung zu unterziehen; der übrigbleibende Teil wurde zur chemischen Untersuchung in der oben besprochenen Weise verwendet. Das Ziel der histologischen Untersuchung bestand darin, im Gewebe seine Lipoidstoffe klar nachzuweisen und zu unterscheiden, so weit es die neueren histochemischen Methoden von Aschoff, L. Smith, Jischler, Ciaccio usw. gestatteten. Aus der mikroskopischen Untersuchung des frisch oder nach vorhergehender Fixierung in Formol geschnittenen Gewebes bei polarisiertem Licht und aus den folgenden Untersuchungen mit Differenzierungs- und elektiven Färbungen der Lipoidstoffe, wie Nilblausulfat, Sudan III (direkt und nach der Ciaccioschen Methode), Scharlach (Daddi-Herxheimer), Neutralrot, aus der Untersuchung mit spezifischen Hämatoxylinlacken (Methoden Smith und Jischler) ergab sich, hier in höherem, dort in geringerem Grade, eine ausgedehnte Lipoiddegeneration, die insbesondere das Protoplasma der Nervenzellen, die Gliazellen und die Gefäßelemente betraf. Die durch diese Untersuchungen konstatierte Tatsache ist die, daß die Nervenzellen, die in den in Alkohol fixierten Stücken eine ausgedehnte Chromatolyse zeigen, sich mit den histochemischen Methoden als mit Lipoidstoffen gefüllt erwiesen, die vorwiegend die Reaktionen der Phosphatide ergaben, während sich um die Rindengefäße herum Haufen von großen Zellen vorfanden, die mit Lipoidsubstanz gefüllt waren, die zum Teil anisotrope, konstante Blöcke von Phosphatiden, Cholesterin und nicht deutlich bestimmte Markprodukte einschloß. Vergleichen wir diese Befunde mit denen, die man erhält, wenn man dieselben histologischen Methoden beim Studium gesunder Gehirne verwendet, so ergibt sich offenbar der Unterschied: da sich in letzteren keine Spur von aniso-

[1]) G. Pighini und G. Barbieri, Chemische und histochemische Untersuchungen über die lipoiden Abbaustoffe des Gehirns bei progressiver Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie **1914**.

troper Substanz, abgesehen von den Markscheiden, vorfindet, und Lipoidreaktion nur die wenigen Körnchen gelben Pigments zeigen (Marinesco, Biondi, Buscaino), die innerhalb der Ganglienzellen enthalten sind, und die von Buscaino in den perivasalen Scheiden beschriebenen Tröpfchen.

Wir haben also bei den Paralytikern den Befund einer ausgedehnten lipoiden Degeneration des Gewebes. Wie sollen wir nun diesen Befund in Einklang bringen mit dem der chemischen Analyse, die uns im Fall VIII einen gesamten Lipoidertrag von 57,20% der ganzen Trockensubstanz und in Fall X 55%, statt der von Fränkel im normalen Hirn gefundenen 69%, ergeben hat?

Hier hilft nur eine einzige Erklärung, nämlich die, daß die durch die histologische Technik nachgewiesenen Lipoide nicht von Material herstammen, das von außen her vermittels des Blutes oder der Lymphe ins Gehirn transportiert wurde, sondern sie haben ihren direkten Ursprung aus in situ präexistierendem Material, das im normalen Gewebe nicht die histochemische Lipoidreaktion ergibt.

Es hätten sich also im Paralytikerhirn Prozesse von derselben Natur abgespielt wie diejenigen, die sich bei der aseptischen Autolyse anderer Organe abspielen und die, von Rosenfeld, Kraus, Orgler, Gauthier und Siegert, Dietrich u. a. experimentell untersucht, dazu führten, das Vorhandensein innerhalb der normalen Zellprotoplasmen von Stoffen anzunehmen, die bei der histochemischen Untersuchung nicht die Lipoidreaktion ergeben, aber deutlich diese Reaktion manifestieren, wenn sie infolge autolytischer Prozesse eine molekulare regressive Umgestaltung erfahren.

Nachdem diese Sichtbarmachung der Lipoidsubstanz innerhalb des Zellprotoplasmas — die von der fettigen Degeneration durch Infiltration zu unterscheiden ist — angenommen worden war, erschien glaubwürdig, was die genannten Autoren an Niere, Leber, Thymus und anderen Organen gefunden hatten, die chemisch und hystologisch — in entsprechenden Abschnitten — analysiert wurden, nachdem man sie vorher und nachher der Autolyse unterworfen hatte. Die quantitative Extraktion der Lipoide in den autolysierten Stücken und in den Kontrollstücken hat konstant genau die

gleichen Resultate ergeben, wobei nur bei den letzteren die histologische Untersuchung eine ausgedehnte lipoide Zelldegeneration deutlich nachweist. Dies beweist, daß im gesunden Gewebe Lipoidstoffe präexistieren, die durch die verschiedenen Lösungsmittel extrahierbar, aber in solcher Verbindung oder Mischung vorhanden sind, daß sie in ihrem physikalischen und chemischen Verhalten modifiziert werden und nicht mehr die spezifische Reaktion ergeben, die sie im reinen Zustand zeigen.

Im Gehirn tritt wahrscheinlich bei den pathologischen Prozessen, die wir hier studieren, etwas Ähnliches ein: das gesunde Hirn, das, vom Wasser befreit, zu gut zwei Dritteln seiner Substanz aus Lipoiden besteht, zeigt bei der histochemischen Untersuchung keine spezifische Lipoidreaktion, außer in seinen Markscheiden (die anisotrop sind und mit Osmiumsäure sich schwärzen); in den anderen Elementen zeigt sich nichts Lipoidartiges, wenn wir jene spärlichen intracellulären oder perivasalen Körnchen ausnehmen, von denen wir oben gesprochen haben. Die Lipoidstoffe sind also im Hirn maskiert vorhanden entweder untereinander oder mit anderen Eiweißstoffen derart verbunden, daß sie ihre colorimetrischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht zutage treten lassen. Wenn wir jedoch ein Stück von einem aseptisch entnommenen gesunden Gehirn einem autolytischen Prozesse unterziehen, indem wir es in feuchter Kammer oder in physiologischer Lösung 24 bis 48 Stunden lang bei Körpertemperatur aufbewahren, sehen wir in seinen Nerven- und Gliaelementen reichliche Haufen von Stoffen erscheinen, die charakteristische Lipoidreaktionen ergeben. Die aseptische Autolyse ist also an und für sich imstande, in den Protoplasmen einige der Lipoidstoffe, die sie maskiert enthalten, deutlich hervortreten zu lassen. Dies hat Fontanesi[1]) in unserem Laboratorium nachgewiesen.

Im Hirn des Paralytikers (wie wahrscheinlich bei anderen Krankheiten, bei denen Lipoiddegeneration der Elemente des Nervengewebes stattfindet) sind aller Wahrscheinlichkeit nach denen der Autolyse ähnliche Erscheinungen eingetreten, mit

[1]) C. Fontanesi, Über die Autolyse des Nervengewebes I. Diese Zeitschr. **63**, 336, 1914.

dem Unterschied, daß hier, im erkrankten, aber lebenden Gewebe wohl allmählich alle Stadien des degenerativen Vorgangs sich abspielen werden, die Alzheimer so klar nachgewiesen hat: die reaktive Bildung der amöboiden Zellen, die Aufnahme der Stoffe der Zellzersetzung von seiten dieser Zellen und der anderen Gliazellen, ihre Umwandlung in flüssige Lipoidprodukte, die endlich von den Adventitialzellen aufgenommen werden usw. Tatsächlich ist es dieses letztere Bild, das sich uns bei der histochemischen Untersuchung unserer Gehirne zeigt.

Wir müssen also aus der Konstatierung, daß sich in ihren Elementen so viele Lipoidstoffe angehäuft finden, ohne daß übrigens die Gesamtlipoidmasse bei der chemischen Untersuchung sich als vermehrt ergibt, dieselbe Schlußfolgerung ziehen, die Dietrich, Rosenfeld, Kraus usw. aus ihren ähnlichen Ergebnissen der aseptischen Analyse gezogen haben, nämlich daß die in den Paralytikergehirnen angetroffene Lipoiddegeneration autogen ist und von den proteo-lypolytischen Vorgängen herrührt, die sich bei den in situ präexistierenden Lipoidstoffen abgespielt haben.

Hier ist nicht der Ort, um länger bei der Frage nach dem möglichen Ursprung des Fettes und der Lipoidstoffe im allgemeinen aus anderen Klassen von Körpern, wie die Albuminoide oder die Kohlenhydrate, die Teile des Zellprotoplasmas ausmachen, zu verweilen, weil aller Wahrscheinlichkeit nach die Lipoidverbindungen, die unsere Lösungsmittel aus dem gesunden und kranken Gehirn extrahieren und die unsere geeigneten technischen Mittel im erkrankten Gewebe deutlich nachweisen, vollständig in der Hirnsubstanz präexistieren und nicht ein durch die verwendeten Reagenzien bedingtes Produkt molekularer Umwandlung darstellen. Die in unserem Falle wichtigste Frage ist vielmehr die, zu erfahren, ob proteo-lipoide Verbindungen von der Art vorhanden sind, daß sie im intakten Gewebe die Reaktionen der Lipoidgruppe maskieren, aber derart labil sind, daß sie diese letztere Gruppe an ihre spezifischen Lösungsmittel abtreten. Bekanntlich beschreiben Bondi und Eißler unter dem Namen Lipoproteide einige dieser synthetisch erhaltenen Verbindungen, wie z. B. das Laurilglycin, die durch Einwirkung von Fermenten in die betreffenden Fett- und Aminosäure zerlegt werden können und auf diese Weise

die Reaktion der Fette ergeben, welche die intakte Verbindung nicht gibt. Ferner ist bekannt, daß auch das Cholesterin labile Komplexe mit Albuminoidresten und namentlich mit den Globulinen bildet (Wolff, Bang).

In den Zellprotoplasmen könnten ähnliche Verbindungen existieren, deren Anwesenheit das von uns gefundene vollständig erklären würde, aber es fehlt noch an systematischen Untersuchungen über derartige Verbindungen, weshalb wir uns einstweilen damit begnügen müssen, ihr Vorhandensein als eine sehr wahrscheinliche Hypothese anzunehmen.

Aus unseren histochemischen Untersuchungen an den Gehirnen der Paralytiker würde sich als nachgewiesen ergeben, daß die Lipoidstoffe, die einen Teil der Struktur der Nervenelemente, namentlich der Nervenzellen, ausmachen, in den von der Krankheit befallenen Gebieten besondere Modifikationen im Zustand ihrer chemischen Verbindung oder ihres physikalisch-chemischen Gleichgewichts mit anderen Stoffen erfahren haben, weshalb sich wahrscheinlich aus Komplexverbindungen einfachere Verbindungen von verschiedener Löslichkeit als die ursprünglichen abgetrennt haben. Wir wissen nicht, in welcher Verbindungsform sich z. B. das Cholesterin in den Protoplasmen der Nervenzellen vorfindet; wir wissen, daß die letzteren (die graue Substanz) Cholesterin in beträchtlicher Menge enthalten und daß sie es in der Form reinen Cholesterins abgeben (da keine Cholesterinäther im normalen Gehirn vorhanden sind [Fränkel]), aber wir wissen nicht, warum es uns bei der histologischen Untersuchung nicht gelingt, Spuren davon in ihnen aufzufinden. Es muß also im Gewebe in labiler Verbindung mit anderen Körpern vorhanden sein, die seine Anwesenheit maskieren, oder in einem solchen Verteilungszustand bzw. Gemisch mit anderen Stoffen, daß es durch die spezifischen Untersuchungsmittel nicht nachgewiesen wird. Nun kommt es aber bei den Paralytikern vor, daß im Gewebe der Rinde unter den einer intensiven Degeneration anheimgefallenen Ganglienzellen und namentlich in den degenerierten Zellen um die Gefäße herum reichliche Blöcke von krystallisierter anisotroper Substanz gefunden werden, die vorwiegend aus Cholesterin bestehen. Die einfachste Erklärung dieser Funde ist die, daß dieses Lipoid sich in situ von den Komplexen freigemacht hat, mit denen es eine Verbindung ein-

gegangen war oder mit denen es physikalisch-chemische Beziehungen unterhielt, die geeignet waren, sein Vorhandensein zu maskieren; um anzunehmen, daß die reichen Ablagerungen doppeltbrechender Stoffe von außen her ins Hirn der Paralytiker transportiert worden seien, während sich darin ein ungefähr dem Normalen gleicher absoluter Prozentsatz von Cholesterin vorfindet (wir haben ja die wahrscheinlichen Gründe davon angeführt), müßte man annehmen, daß derartige Gehirne in einem ersten Abschnitt der Krankheit an dem ihnen eigenen Cholesterin, wie sie es normaliter enthalten, arm geworden sind, und in einem zweiten Abschnitt reich an dem von den umstehenden Lipoiden ihnen zugeführten Cholesterin; dies erscheint uns sehr wenig wahrscheinlich.

Dieselben Überlegungen, wie wir sie bezüglich des Cholesterins angestellt haben, gelten für die anderen Lipoide, die durch die histochemischen Untersuchungen im Gehirn unserer Kranken nachgewiesen wurden: gesättigte und nichtgesättigte Phosphatide, Cerebroside und noch nicht spezifizierte Markkomplexe. Auch bei ihnen muß als den beobachteten Tatsachen am meisten entsprechend angenommen werden, daß sie sich allmählich in dem Maße, wie der pathologische Prozeß fortschreitet, infolge regressiver Umwandlung von komplizierteren Molekularverbindungen im Gewebe differenzieren.

Die gesammelten Daten sprechen zu uns von beträchtlichen Unterschieden, von Fall zu Fall, hinsichtlich der Menge und der wechselseitigen Beziehungen dieser Lipoidfraktionen; ebenso sagt uns die histochemische Untersuchung — wie in der zitierten Arbeit von Pighini und Barbieri dargelegt wird, und wie außerdem Barbieri in einer auf andere Fälle ausgedehnten Abhandlung noch klar nachweisen wird —, daß nicht alle Zonen des Gehirns in derselben Weise befallen sind und nicht alle Gehirne denselben Typus von Lipoiddegeneration zeigen, da in einem Teile oder in einem Gehirn einige Stoffgruppen vorherrschen, in anderen wieder andere.

Durch die Gesamtheit dieser Beobachtungen würde man wohl veranlaßt, anzunehmen, daß während der Krankheit im Gehirn der Paralytiker regressive Umwandlungen seiner Lipoidverbindungen vor sich gehen, weshalb die letzteren bei den am Gewebe eintretenden histochemischen Reaktionen deutlich her-

vortreten; einige sehr diffundierbare Fraktionen von ihnen würden von den perivasalen Zellelementen (adventitiale Körnchenzellen) phagozytiert und dann wieder in den Blutkreislauf geführt, und infolgedessen würde sich eine fortschreitende Verarmung des Gehirns an diesen Stoffen ergeben; andere, wie das Cholesterin, würden vorzugsweise in situ bleiben.

Mit den allgemein angenommenen Vorstellungen von dem pathologischen Prozeß, der diese Gehirne befällt, kann man eine befriedigende Erklärung dieser Resultate geben.

Nachdem die Anwesenheit der Spirochäten im Organ konstatiert worden war, wiesen Levanditi, Marie und Bankowski[1]) vor kurzem nach, daß diese Krankheit im wesentlichen durch die Verbreitung des Parasyten in der Hirnrinde und die auf diese Verbreitung folgenden Läsionen bedingt ist. Es würde als bewiesen erscheinen, daß die Wucherung der Spirochäten in der Rinde unter aufeinanderfolgenden „poussées“ vor sich geht, die mit ebenso vielen das Gehirn allmählich befallenden Syphilomen zu vergleichen sind. In dem gebildeten Wucherungsherde entwickeln sich allmählich die histologischen Läsionen, die zur Sklerose und Sterilisierung des Herdes selbst führen; dies erklärt, warum die makro- und mikroskopisch am meisten lädierten zentralen Zonen häufig steril oder am wenigsten reich an Parasiten sind. Wenn der Entwicklungszyklus des Herdes beendet ist, bildet sich ein weiterer in einer benachbarten Zone, der denselben Verlauf nimmt (und diese Aufeinanderfolge von „poussées“ würde nach den französischen Autoren die Aufeinanderfolge des apoplektiformen und epileptoformen Iktus bei diesen Kranken erklären).

Wenn die Dinge sich wirklich so abspielen, versteht man es, daß die Befunde der histochemischen Veränderung in den verschiedenen Zonen verschieden ausfallen müssen, und daß je nach dem Zustand, der Ausdehnung und der Intensität des pathologischen Prozesses zwischen Hirn und Hirn Unterschiede im chemischen Befund angetroffen werden können.

---

[1]) C. Levanditi, A. Marie et J. Bankowski, Le tréponême dans le cerveau des paralytiques généraux. Ann. de l'Inst. Pasteur 27, 575, 1913.

Die vorliegende Reihe von Untersuchungen vervollständigt die von mir und Carbone veröffentlichte Reihe, bestätigt sie zum größten Teil und modifiziert zum Teil einige ihrer Erklärungen. Bestätigt wird der beträchtliche Mangel an den ungesättigten Phosphatiden, die in den beiden Fraktionen des Leukopoliins (Acetonextrakt) und des Kephalins (Petrolätherextrakt) enthalten sind, ein Mangel, der hinsichtlich der gesamten Lipoidmasse relativ und hinsichtlich der bearbeiteten Hirnmasse absolut ist; daraus läßt sich folgern, daß diese beiden Fraktionen in diesen Gehirnen wirklich mangeln. Dies gewinnt insofern eine um so größere Bedeutung, als man nach den Untersuchungen Linnerts weiß, daß das Leukopoliin in der Rinde, das Kephalin in der weißen Substanz des normalen Gehirns vorwiegt. Da die weiße Substanz bei progressiver Paralyse am meisten von dem pathologischen Prozeß verschont wird, so beweist uns eine Verminderung dieser beiden Stoffe in der Gesamtmasse um so mehr die tiefgehenden chemischen Veränderungen, denen die graue Substanz ausgesetzt gewesen sein muß. Dies findet eine weitere Stütze in der erfolgten Konstatierung der starken Abnahme der drei letzten Fraktionen — der des Benzols, Alkohols, Äthers —, welche die gesättigten Phosphatide und die Cerebroside enthalten, einer Abnahme, die ebenfalls vorwiegend auf seiten der Rinde stattfinden muß, da diese unter normalen Verhältnissen solche in größerer Menge enthält.

Durch diese neuen Untersuchungen würde dagegen die Interpretation der schon bei der ersten Reihe von Untersuchungen beobachteten Zunahme des Cholesterins etwas modifiziert werden. Der Prozentsatz an Cholesterin in der Trockensubstanz ergab sich stets als hoch, und als sehr hoch der Prozentsatz bei den Gesamtlipoiden, während nach Feststellung des absoluten Prozentsatzes dieser Substanz in der frischen Gesamtmasse häufig normale Werte, in anderen Fällen ein wenig höhere Werte gefunden wurden, die aber, wie wir sahen, als Wirkung der Abnahme anderer Bestandteile des Gehirns erklärt werden können, weshalb dieses nach der Krankheit ein geringeres als sein ursprüngliches Gewicht ergab. Nehmen wir diese Erklärung an — die ich hier einstweilen als die den bei dieser Krankheit beobachteten Erscheinungen am meisten entsprechende gebe —

so müßte man annehmen, daß das Cholesterin, verschieden von den anderen Lipoidstoffen, allmählich in dem Maße, wie es von seinen Verbindungen, die sein Vorhandensein im Gewebe maskierten, befreit wird, in situ verbleibt, indem es sich von einem Element zum anderen verschiebt und sich in den perivasalen Zellen anhäuft, ohne sich je dem Gewebe in dem Maße zu entziehen, daß letzteres arm an Cholesterin selbst wird. Es würde sich also nicht um eine Cholesterindegeneration im Sinne einer Zunahme des von außen her dem Gewebe zugeführten Cholesterins, sondern um eine Degeneration, die in dem oben angeführten Sinne eines „autolytischen Vorganges" in dem schon „in situ" präexistierenden und auch nach erfolgter Lipolyse darin verbleibenden Material handeln.

Es ist schwer, zu sagen, warum das Cholesterin, verschieden von Leukopoliin, Kephalin und von den anderen gesättigten Phosphatiden, im Gewebe lange verweilt, statt sich im Kreislauf zu verbreiten oder weitere Vorgänge molekularer Trennung, Verbrennung usw. durchzumachen. Es existieren bei den Paralytikern Verhältnisse im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit, die dieser Verbreitung entgegenwirken könnten, da diese beiden Flüssigkeiten von mir und anderen Autoren — darunter in jüngster Zeit von Benedek[1]) und Allers[2]), die beim Serum meine ersten Untersuchungen bestätigen — reicher an Cholesterin als die normalen angetroffen wurden. Die syphilitische Infektion scheint tatsächlich an und für sich die Ursache dieser Anreicherung des Blutes an Cholesterin zu sein, obwohl mir nichts darüber bekannt ist, daß diesbezügliche erschöpfende Untersuchungen existieren.

Ich fand, daß die Leber eines syphilitischen Foetus eine 10 bis 15mal größere Cholesterinmenge als die normale enthielt[3]); Benedek fand bei 13,2% der Luetiker eine gesteigerte Cholesterinreaktion; R. Dörr (zitiert von Kanders[4]) und

[1]) Benedek, Lipoide im Blutserum bei Paralyse. Monatsschr. f. Psychol. u. Neurol. **33**, 6, 1910.

[2]) R. Allers, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei progressiver Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Psychol. u. Neurol. **18**, 1/2, 129, 1913.

[3]) G. Pighini, Cholésterine et réaction de Wassermann. Centralbl. f. Nerv. u. Psych. **20**, 1904.

[4]) J. Kanders, Über den Cholesterin- und Cholesterinestergehalt des Blutes verschiedener Tiere. Diese Zeitschr. **55**, 97, 1903.

Allers (loc. cit.) haben in den Wassermann — positiven Sera der Luetiker und Paralytiker eine größere freie Cholesterinmenge als bei Normalen angetroffen (wodurch sie meine Ansichten betreffs der Wassermannschen Reaktion bestätigten).

Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß die Zunahme des Cholesterins im Serum der Paralytiker durch eine Verbreitung dieses Stoffes im Kreislaufe bedingt ist, die auch von anderen Organen als dem Gehirn herrührt, um so mehr, da man weiß, daß viele innere Organe, namentlich die Leber und die Niere (Angiolella), sich am pathologischen Prozeß der progressiven Paralyse beteiligen. Mir scheint jedoch, daß man auch die Hypothese aufstellen kann, daß der Organismus des Syphilitikers und des Paralytikers dazu neigt, im Kreislauf und in den Organen größere Cholesterinmengen anzuhäufen infolge eines erhöhten Austausches dieses Stoffes, der durch einen chemotaktischen Reiz des luetischen Toxins auf die zur Fortbewegung des Cholesterins verwendeten Organe bedingt ist. Dieser Stoff, von dem man nach so vielen mannigfachen Untersuchungen annimmt, daß er neutralisierende und gegen den Organismus schädliche chemische Agenzien schützende Eigenschaften besitzt, kann sowohl im Blute als in bestimmten Organen infolge experimenteller Vergiftungen mit Agenzien, die mit ihm eine Verbindung eingehen können, zunehmen. Durch die Untersuchungen von Albrecht und Weltmann, Pohl, Kobert, Kohler[1]) (die in meinem Laboratorium von dem Kandidaten der Medizin L. Heusch wiederholt wurden), scheint es erwiesen, daß kleine Saponin- und Digitonindosen (Kohler) bei Tieren eine Zunahme des Cholesterins sowohl im Serum als in der Rinde der Nebennieren veranlassen, einem Organ, das eine wichtige Rolle beim Austausch des Cholesterins spielt. Eine ähnliche Wirkung des luetischen Toxins im Organismus läßt sich nicht ausschließen, um so mehr, da andere Toxine, wie das Tuberkeltoxin (Gérard und Lemoine), das tetanische (Almagià), die Gifte der Vipern (Physalix) und der Kobra (Keys und Sachs) sich mit dem Cholesterin zu nicht mehr toxischen Verbindungen zu vereinigen scheinen; in den Tuberkelexsudaten findet es sich

[1]) Berichtet von Wacher und W. Hueck, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 373, 1913.

(Hems) in beträchtlicher Menge. Gewiß sind diesbezügliche Untersuchungen jetzt nötig und werden sich lehrreich gestalten. Einstweilen müssen wir uns auf die Hypothesen beschränken, die am besten zu dem Wenigen passen, das wir in betreff dieser Erscheinungen und der sie begleitenden chemisch-physiologischen oder chemisch-pathologischen Vorgänge wissen. Angesichts der Tatsache der bei den Paralytikern gefundenen Cholesterinämie und der Cholesterindegeneration — die wahrscheinlich autogener Natur ist — des Gehirns, glaube ich, daß man einstweilen annehmen kann, daß bei dieser Krankheit ein ausgeprägter Cholesterinaustausch stattfindet, und daß das aus seinen labilen Verbindungen in der Rinde in Freiheit gesetzte Cholesterin lange Zeit in situ verbleibt, vielleicht um dort eine chemische Schutzfunktion zu erfüllen.

Die von der Autolyse des Gewebes stammenden anderen Lipoide gehen leichter in den Kreislauf über, um aller Wahrscheinlichkeit nach vom Organismus ausgeschieden zu werden. Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von Bornstein, Bolle, Peritz[1]), Glikin über den Lecithinaustausch der Syphilitiker, Tabetiker und an progressiver Paralyse Erkrankter, und über den Gehalt ihres Blutes und Knochenmarkes an Phosphatiden.

Aus den Analysen von Glikin, Peritz und Bolle[2]) würde sich ergeben, daß das Knochenmark der Tabiker und der Paralytiker eine Menge Lipoidphosphor enthält, der dem Normalen gegenüber auf das Minimum reduziert ist, während Peritz (l. c.), Bornstein[3]) und Allers (l. c.) im Blute derselben Kranken und der Syphilitiker eine beträchtliche Zunahme an Lecithinstoffen fanden; in ihren Fäces fand Peritz[4]) eine sehr erhebliche Zunahme von mit den Lipoiden verbundenem Phosphor (was von Allers nicht bestätigt wurde). Daraus schließen diese Autoren folgerichtig, daß in diesen Krankheiten eine fortschreitende Verarmung des Organismus an Phosphatiden eintritt.

Meine chemischen Befunde bestätigen diese Schlußfolge-

---

[1]) G. Peritz, Zur Pathologie der Lipoide. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 1910.

[2]) Inaugur.-Dissert., Bern 1910.

[3]) Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **1910**.

[4]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**, 607, 1909.

rungen, da in den Gehirnen der Paralytiker die Fraktionen der Phosphatide sich als die am meisten befallenen erweisen, sowohl hinsichtlich der Gesamtlipoide und der Trockensubstanz als der frischen Masse des bearbeiteten Gehirns. Außer bezüglich der Phosphatide und des Knochenmarks muß bei diesen Kranken eine Verarmung an den Phosphatiden (und Cerebrosiden) des Gehirns angenommen werden. Dagegen scheint sich die Erklärung, die Peritz von dieser Lecithinämie gibt, nicht als haltbar herauszustellen: er möchte aus seinen Befunden folgern, daß die Tabes und die Paralyse zwei allgemeine Krankheiten sind, die durch die fortschreitende Verarmung des Organismus an Lecithin bedingt sind[1]), die durch das luetische Toxin verursacht wird, das auf das Lecithin reagieren soll, indem es mit ihm eine chemische oder physikalisch-chemische Verbindung eingeht und Toxolecithide bildet, die denen gewisser Schlangengifte (Calmette, Sachs und Morgenroth usw.) ähneln. Nun muß aber bemerkt werden, daß diese Toxolecithide im Serum der Tabiker und Paralytiker, zum Unterschied von den Toxolecithiden der Schlangengifte, noch nachgewiesen werden müssen; daß das Gehirn nicht nur der Verarmung an Phosphatiden ausgesetzt ist, sondern auch der Verarmung an anderen sehr wichtigen Lipoidfraktionen, wie an denen der Cerebroside, und daß endlich Lipoidämien auch bei anderen Krankheiten nachgewiesen worden sind, die nichts mit diesen zu tun haben, wie beim Diabetes (Klemperer, Marchetti und Frugoni), und daß bei einer anderen Geisteskrankheit, der Epilepsie, Mengen von im Serum zirkulierendem Lecithin gefunden werden können, die denen gleich sind, die Peritz bei Tabes und Paralyse [Bernstein[2])] gefunden hat. Wie mir scheint, kann die Lehre von den Toxolecithiden nicht auch auf diese Fälle ausgedehnt werden; höchstens könnte man an eine Schutzreaktion des Organismus gegen eine gewisse Kategorie von toxischen Stoffen denken, die der Lipämie

---

[1]) Heutzutage, nachdem das Nichtvorhandensein des Lecithins im Gehirn nachgewiesen ist, müßte man eigentlich eher von Phosphatiden sprechen; auf diesen Komplex bezogen sich übrigens die von jenen Forschern gemachten Analysen des Lipoidphosphors.

[2]) A. Bernstein, Über die Lecithinämie der Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychol. 6, 605, 1901.

ähnlich ist, die infolge starker Dosen von Narkoticis (Reicher) auftreten kann. Aber hinsichtlich des luetischen Toxins (wie hinsichtlich der pathogenen Erreger des Diabetes, der Epilepsie usw.) fehlt es uns heutzutage vollständig an den Daten, die wir besitzen müßten, um seinen Einfluß auf den Stoffwechsel und seine chemischen und physikalisch-chemischen Affinitäten zu studieren; einstweilen ist es ratsam, sich auf die Annahme zu beschränken, daß die Lecithinämie und verhältnismäßig größere Ausscheidung von Phosphatiden bei den Paralytikern durch eine fortschreitende Verarmung an diesen Lipoiden von seiten vieler innerer Eingeweide bedingt sind, worunter das Gehirn eines der am meisten betroffenen ist. Wahrscheinlich hat die Lecithinämie der Epileptiker eine ähnliche Bedeutung.

Der lipolytische Prozeß, der im Hirn der Paralytiker und vorwiegend in der Rinde der Stirnlappen vor sich geht, wie es unsere histochemischen Untersuchungen beweisen, ist ohne Zweifel an die für diese Kranken charakteristischen Erscheinungen geistiger Veränderungen gebunden. Bekannt ist, welch hohe Bedeutung die Lipoide im allgemeinen und insbesondere die Phosphatide — vor allem das Kephalin — für die Zellfunktionen (Vorgänge der Oxydation, Aufnahme von Nährstoffen, Regulierung des Potentials der Zellmembran usw.) haben, die in diesem Organ mit den psychischen Funktionen gleichbedeutend sind. Die biologische Chemie hat bei unseren Untersuchungen einige neue Aufklärungen bezüglich des pathologischen Prozesses dieser Geisteskrankheit geliefert. Indem sich aber der Forschung ein neuer Gesichtskreis eröffnete, tauchen neue Fragen auf, die der Lösung harren, und die zu bearbeiten große Schwierigkeiten bereiten wird.

Wir wissen noch nichts von den qualitativen Unterschieden zwischen den Bestandteilen dieser Gehirne und den normalen Bestandteilen, über die möglichen Zersetzungsvorgänge, welche die Stoffe des Gewebes infolge des Eindringens der Parasiten durchmachen, über die Produkte dieses veränderten lokalen Stoffwechsels, über den Verlauf der autolytischen Prozesse der verschiedenen Bestandteile des Gewebes, über die möglichen Be-

ziehungen zwischen den Toxinen der Spirochäten und den umgebenden Stoffen und bezüglich der zahlreichen anderen Fragen, welche die biologische Chemie dem Forscher jetzt zugänglich macht. Man darf jedoch die Überzeugung hegen, daß auch auf diesem Wege der Untersuchung wertvolle Beiträge zur Vertiefung der Pathologie der Geisteskrankheiten im allgemeinen und insbesondere der progressiven Paralyse gewonnen werden können.

Durch unsere und ähnliche Untersuchungen könnte vielleicht auch die Therapie dieser Krankheiten gefördert werden. Salkowski[1]) hat in jüngster Zeit, durch meine und Carbonis Arbeit veranlaßt, einige Experimente gemacht, um zu untersuchen, ob das bei Tieren per os eingeführte Kephalin sich im Organismus anhäufen könne, und erhielt den Eindruck, daß das Gehirn imstande ist, als Ablagerungsstätte dafür zu dienen. Daraus würde sich der Gedanke ergeben, eine Kephalinkur bei Paralytikern zu versuchen, die darauf abzielt, in ihrem Gehirn dem ausgeprägten Mangel an diesem seinem wichtigen Bestandteil abzuhelfen. Eine dieses Ziel verfolgende Therapie, verbunden mit einer Behandlung, die darauf hinwirkt, den spezifischen Mikroorganismus zu töten, erscheint heutzutage gewiß als die rationellste Art zur Bekämpfung dieser unerbittlichen Krankheit.

---

[1]) E. Salkowski, Ist es möglich, den Gehalt des Gehirns an Phosphatiden zu steigern? Diese Zeitschr. **51**, 407, 1913.

Verlag von Julius Springer in Berlin

Soeben erschien:

Abwehrfermente

Das Auftreten blutfremder Substrate und Fermente im tierischen Organismus unter experimentellen, physiologischen und pathologischen Bedingungen

Von

Emil Abderhalden

Direktor des Physiologischen Instituts der Universität zu Halle a. S.

Vierte, bedeutend erweiterte Auflage.

427 Seiten mit 55 Textfiguren und 4 z. T. farbigen Tafeln

In Leinwand gebunden Preis M. 12,—

Grundriß der Fermentmethoden

Ein Lehrbuch

für

Mediziner, Chemiker und Botaniker

Von

Prof. Dr. Julius Wohlgemuth

Assistent am Kgl. Pathologischen Institut der Universität Berlin

1913. Preis M. 10,—; in Leinwand gebunden M. 10,80

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Verlag von Julius Springer in Berlin

Soeben erschien:

Gesammelte Abhandlungen

Von

Max Kassowitz

weil. a. o. Professor an der Universität Wien

In Verbindung mit

August Büttner, Privat-Dozent Dr. Carl Hochsinger,
Dr. Arnold Holitscher, Prof. Dr. Julius Mauthner

zusammengestellt,

mit biographischen und erläuternden Anmerkungen
versehen und herausgegeben

von

Dr. Julie Kassowitz-Schall

Mit einem vollständigen Verzeichnis der Arbeiten des Verfassers,
einem Porträt und 2 Figuren im Text

Preis M. 12,—; in Leinwand gebunden M. 14,—

Soeben erschien:

Allgemeine und spezielle Physiologie des Menschenwachstums

Für Anthropologen, Physiologen, Anatomen
und Ärzte dargestellt

von

Privatdozent Dr. Hans Friedenthal

Nikolassee

Mit 3 Tafeln und 34 Textabbildungen

Preis M. 8,—

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.